Münster 1937 No 88 Med DiSS

Ein kasuistischer Beitrag zur Pigmentation der Haut bei Anaemien.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Wilhelm Laarmann
aus Essen a. d. Ruhr.

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Professor Dr. med. Jötten
Referent: Professor Dr. med. Gantenberg
Korreferent: Professor Dr. med. V. Schilling

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meiner hochbetagten Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0037

Ein casuistischer Beitrag zur Pigmentation der Haut bei Anaemien.

In der Medizinischen Universitätsklinik Münster wurde im vergangenen Jahr bei einem Patienten mit hochgradiger Blutarmut (die endgültig nicht klassifiziert werden konnte) eine auffallende Dunkelfärbung der Haut an verschiedenen Körperstellen beobachtet. Dieser Fall gibt Veranlassung, auf die bei Anaemien, speziell der Perniciosa beobachteten, aber in ihrem Zusammenhang noch wenig geklärten Pigmentierungen einzugehen.

Unser Patient, ein 63jähriger Berginvalide, wurde in einem stark anaemischen und kachektischen Zustand in die Klinik gebracht. Zur Zeit der Aufnahme betrug sein Körpergewicht 55 kg bei einer Größe von 1,75 m.

Eigene Anamnese: Außer einer Blutvergiftung nach Zehenverletzung in der Jugend nie ernstlich krank gewesen. Vor Jahren hatte er unter Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Brennen in der Magengegend zu leiden. Seit etwa einem Jahr fühlt er sich zunehmend müde und schlapp, das Essen, besonders Fleischkost, schmeckt ihm nicht mehr, und er hat stark abgenommen. Weiter klagt er über Brennen auf der Zunge, Wundsein des Mundes, Frösteln, Jucken und taubes Gefühl an Armen und Beinen. Als die Beschwerden begannen, hatte er am Ende der Miktion Blut im Harn, dies ist jetzt aber wieder in Ordnung. Stuhlgang regelmäßig, von normaler Konsistenz und Farbe. Nikotin und Alkohol wird nicht mehr vertragen, trank früher gerne Schnaps. Infectio veneris wird verneint.

In der Familienanamnese kein Anhaltspunkt für eine Blutkrankheit oder ein Erbleiden. Der Patient ist Vater von zwei gesunden Kindern.

Befund: Mittelgroßer Patient in reduziertem Allgemeinzustand mit schlaffer atrophischer Haut, die insgesamt einen Stich ins hellgelbe aufweist; schmutzig-braune Pigmentierung über Handrücken und Handgelenken beiderseits, die allmählich gegen den Unterarm zu auslaufen, ebenso über beiden Fußrücken und Streckseiten der beiden Unterschenkel; auch die seitlichen Hüft- und Oberschenkelpartien zeigen

braune Verfärbung; über der Steißbeingegend kleinhandtellergroßer, rotbrauner Pigmentfleck. Schleimhäute sind schlecht durchblutet, Pupillen reagieren träge auf Lichteinfall und Convergenz. Augenmuskeln intakt, kein Nystagmus, Hirnnerven o. B. Die Glabella ist eingesunken. Gebiß sehr lückenhaft, Zunge glatt und blaß mit geröteten, wunden Rändern. Rachen o. B. **Mundschleimhaut nicht pigmentiert.** Am Hals keine Drüsenschwellung, keine Struma. Flacher, starrer Thorax, der sich bei der Atmung gleichmäßig hebt. An den Lungen ist beiderseits hinten oben der Klopfschall verkürzt, links hinten oben bronchitische Geräusche, sonst kein Befund. Herz liegt in normalen Grenzen, reine Töne, regelmäßige Aktion. Puls regelmäßig, wenig gefüllt, nicht beschleunigt. **Blutdruck 90/55 mm Hg.** Eingefallenes Abdomen mit schlaffen Bauchdecken, **Leber und Milz nicht vergrößert,** kein Druckschmerz. Leichte Skoliose der B.W.S., weit abstehende Schulterblätter, Gelenke frei. P.S.R. beiderseits angedeutet. A.S.R. nicht auslöbar; keine pathologischen Reflexe. Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, **Urobilinogen nicht vermehrt.** Keine Temperaturerhöhung. Senkungsgeschwindigkeit 150/156 nach Westergreen.

Blutbild bei der Aufnahme: **Hgl. 45 %, Erythrocyten 1 490 000,** Leucocyten 2600, Färbeindex 1,6. — Eosinophile 0 %, Bas. 1 %, Segmentkernige 53 %, Stabk. 2 %, Lymph. 41 %, Monoc. 3 %.

Magensaft (¼ Std. nach Histamin) Pepsin negativ, Labferment negativ. Stuhl auf Blut negativ. **Blutzucker 91 mg%.** Bilirubin im Serum 0,166 mg%, Grundumsatz + 8 %. M.K.R. negativ (zunächst!)

Röntgenbefunde: Beide Lungen von großen Fleckschatten durchsetzt, Zwerchfell kaum gekuppelt und wenig beweglich. Herz nach links deutlich abgerundet, Aortenknopf stark hervorspringend, Retrocardialraum 2 Querfinger.

Der Magen stellt sich bei der Breidurchleuchtung als glattwandiger Hakenmagen von mäßigem Tonus dar; Peristaltik läuft überall gleichmäßig ab; Bulbus füllt sich dreiecksförmig und ist glatt; nach 3 Std. Spuren Brei im Magen, nach 7 Std. Magen leer, Brei im unteren Dünndarm und Colon. Kein Anhalt für Tumor.

Verlauf: Im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen die Anaemie und die Abmagerung. Das stark anaemische rote Blutbild mit Färbeindex größer als 1, die histaminrefraktäre Achylie und die Zungenschmerzen mußten an eine perniciöse Anaemie denken lassen; Patient wurde daraufhin während des ganzen ersten Monats mit Campolon behandelt; es erfolgte ein geringer Anstieg des Hgl. auf 51 %, der Erythrocyten auf 2 570 000, Thrombocyten 222 500. Im dritten Behandlungsmonat nochmals 11 Tage hindurch Campolongaben, wieder ohne nennenswerte Besserung; auch Stomopson, 5 Wochen hindurch peroral

gegeben, wirkte nicht eindeutig. Da leberrefraktäres Verhalten bei Perniciosa ziemlich selten ist, mußte an einer genuinen Blutarmut gezweifelt werden; dieser Zweifel wurde noch dadurch bestärkt, daß bei den in 8- bis 14tägigen Abständen angelegten Blutbildern niemals Megalocyten und Megaloblasten gefunden wurden und der Färbeindex mehrfach unter 1 sank. Weiterhin hatte der Patient keine Anzeichen von gesteigerter Haemolyse, die ebenfalls für perniciöse Anaemie gefordert werden müssen. Andererseits wurde durch Medikation von Ferrum reductum 3 Wochen hindurch ein Anstieg des Hgl. auf 59 % erzielt, ohne daß die Erythrocytenzahl mitging.

Die Paraesthesie, Reflexanomalien, besonders aber die träge Pupillenreaktion deuteten auch auf eine luetische Affektion. Die daraufhin angestellte M.K.R. war negativ. Der Verdacht wollte sich aber den ganzen klinischen Erscheinungen nach nicht legen und eine nach einiger Zeit erneut angestellte serologische Untersuchung fiel sowohl in der M.K.R. wie auch Wa.R. im Blut und Liquor stark positiv aus.

Die Lumbalpunktion ergab einen farblosen, klaren Liquor. Gesamteiweiß ⅓ $^{0}/_{00}$, 49/3 Zellen. Nonne 1 positiv, Weichbrodt schwach positiv. Kurven der Goldsol- und Mastixreaktion sprechen beide für Lues cerebrospinalis. Dieses Ergebnis beleuchtete nun das Krankheitsbild von einer ganz anderen Seite und könnte teilweise Aufklärung bringen. Es wurde eine antiluetische Behandlung durchgeführt, indem 7 Wochen hindurch alternierend ein über den anderen Tag Neosalvarsan und Bismogenol gegeben wurden; daraufhin war ein Ansteigen des Hgl. auf 63 %, der Erythrocyten auf 3 430 000 zu verzeichnen, Werte, die allerdings nachher wieder etwas fielen; den ganzen letzten Behandlungsmonat hindurch Jodkali und wieder Bismogenol; bei der Entlassung war das rote Blutbild Hgl. 74 %, Erythrocyten 4 080 000. Das Körpergewicht betrug jetzt 62,8 kg. Die Pigmentierungen änderten sich nicht.

Bezüglich der Abmagerung (aktive Lungentbc. oder Ca. konnten röntgenologisch als Ursache ausgeschlossen werden), wofern man sie nicht einem Addison-ähnlichen Krankheitsbild zuschreibt, wurde im Verein mit einer bei unserem Patienten eingesunkenen Glabella auch an eine Affektion des Hirnanhangs im Sinne einer hypophysären Kachexie gedacht. Ich erwähne dies, weil in neuester Zeit die Hypophyse, besonders auf Grund der Arbeiten von Jores, Zondek und Krohn, für die Pigmentgenese in den Vordergrund des Interesses gerückt ist und auch in unserem Fall ein derartiger causaler Zusammenhang (ob direkt mit der Hypophyse oder über die Nebennieren, steht dahin) angenommen wurde. Zwei Sella-Aufnahmen zeigten genügend weiten Eingang zum Türkensattel, flachen Hypophysensitz, kaffeebohnengroß,

und gaben damit keinen Anhalt für Veränderungen des Hypophysenlagers; auch dreiwöchige Behandlung mit Präphyson beeinflußte weder die Pigmentierung noch eindeutig die Kachexie.

Von den unter dem Sammelbegriff sekundäre Blutarmut aufgeführten Anaemien steht diejenige als Folge occulter Blutung aus dem Intestinaltrakt an erster Stelle. Die Untersuchung der Stuhlproben auf Blut fiel nur in der ersten Behandlungswoche schwach positiv aus (Fleischnahrung?), um späterhin bis zur Entlassung stets negativ zu bleiben.

Eine mit Achylie und Paraesthesien einhergehende und dadurch der Perniciosa ähnliche Form der sekundären Anaemie ist die zuerst von Knud Faber und später Kaznelson beschriebene achylische Chloranaemie. Auch die zu diesem Krankheitsbild gehörende Glossitis, die normalen Bilirubinwerte im Serum und Urobilinogenwerte im Harn, dann das Versagen der Leberbehandlung würden mit dem Befund bei unserem Patienten übereinstimmen. Andererseits fehlt die typische Dellenbildung auf den Fingernägeln (Koilonychie) und werden abnorme Pigmentationen der Haut bei achylischer Anaemie nirgends erwähnt, außer von Schröder, der bei einer Kranken mit achlorhydrischer Blutarmut Hyperpigmentierungen beobachtete und dieses Syndrom als Addisonismus bezeichnet, auf dessen Behandlung ich später eingehen werde. Jedenfalls kommt dieses Krankheitsbild dem Zustand bei unserem Patienten sehr nahe.

Ueber das Vorkommen von Pigmentierungen bei perniciöser Anaemie finden sich mehrfache Angaben in der älteren Literatur, besonders von Mosse, Lenhartz, French und Cabot. Nicht damit gemeint ist das strohgelbe Colorit, welches viele Perniciosa-Kranke aufweisen und zweifellos auf gesteigerten Haemoglobinzerfall zurückzuführen ist (der Ikterus der Perniciösen ist ein Bilirubin-Ikterus, Heilmeyer), sondern die fleckförmige Dunkelfärbung der Haut, die hauptsächlich an unbedeckten und mechanisch beanspruchten Teilen des Integuments auftritt (French beobachtete sogar Schleimhautpigmentierung) und dadurch Addison ähnliches Gepräge erhält, derart, daß Biermer selbst einmal einen Fall von perniciöser Anaemie für einen Morbus Addison hielt.

Besteht nun ein causaler Zusammenhang zwischen perniciöser Anaemie und derartigen Hautpigmentierungen und wie hat man sich diesen Konnex zu denken? Die nächste Vorstellung ist die, daß im Uebermaß gebildete Blutfarbstoffderivate sich in der Haut ansammeln und dort die Verfärbung herbeiführen. Aehnlich J. K. Mayr, wenn er sagt, daß die Ursache in gesteigertem Haemoglobinzerfall liegen dürfte und fährt fort, daß ein Teil der Fälle ätiologisch mit der Anaemie nichts zu tun hat, sondern auf das, besonders vor der Leber-Aera häufig

gegebene Arsen zu beziehen sei. Auch in unserem Fall müßte eine Arsen-Melanose erwogen werden, doch zunächst mal bestanden die Pigmentierungen schon, bevor der Patient in der Klinik Arsen und Neosalvarsan appliziert bekam, dann beginnt die eigentliche Arsen-Melanose mit gelbbrauner Verfärbung, meistens im Gesicht und ist mehrfach mit Hyperkeratosen der Handteller und Fußsohlen vergesellschaftet. Nach Séqeira und Mosse ist die Pigmentierung Folge der Haemolyse; vielleicht ist sie auch zu erklären durch den mangelhaften Lichtschutz, den das haemoglobinarme Blut der Haut verleiht, eine interessante Ausnahme mache allerdings die Chlorose (Bürger). Nach Schumm und Hegler, ebenso Bingold, ist das Serum bei perniciöser Anaemie haematinhaltig. Thannhauser fand darin das den Lipochromen nahestehende Xanthorubin, Pius Müller und H. Fischer bei einem Fall Haematoporphyrin; doch werden aus diesen Befunden keine Rückschlüsse auf die Pigmentierungen gezogen.

Ich möchte zur Erklärung der Pigmentationen bei Blutarmut noch den Gluthationgehalt der Gewebe heranziehen. Gluthation stellt einen organischen Schwefelkomplex dar, in dem Cystin peptidartig an Gluthaminsäure gebunden ist und der stark reduzierende Eigenschaften besitzt. Bei anaemischen Zuständen mit Mangel an transportablem Sauerstoff bedient sich der Organismus unter anderen Faktoren des Gluthations, indem er hier die Oxydationen durch Wegnahme von Sauerstoff bewerkstelligt (Villar Salinas), wobei der Gluthationgehalt des Blutes sinkt und in den Geweben ansteigt; es wird ein Zusammenhang vermutet zwischen Schwefelgehalt der Haut und ihrer Lichtempfindlichkeit (Zeynek). Auch konnten Varela bei Anaemie und Negri bei Aderlaß-Anaemie der Kaninchen eine ähnliche Verschiebung des Gluthationwertes feststellen. Bei perniciöser Anaemie stellt bezüglich des Gluthations Lebertherapie den alten Zustand wieder her — Varela. Nicht damit in Einklang zu bringen ist die Angabe von Vannucci, der bei Graviden mit Chloasma den Gluthationgehalt des Blutes um mehr als 30 % vermehrt fand; dies sei zurückzuführen auf eine Unterfunktion der Nebennieren, die unter normalen Verhältnissen den Schwefel fixierten (Thiopexie).

Nach allen bisher aufgeführten Deutungen der Hautverfärbung müßte diese nach Besserung des zu Grunde liegenden Zustandes ebenfalls verschwinden oder zumindest abblassen. Die wenigen darüber gemachten Angaben sind aber keineswegs einheitlich. So beobachtete Gantenberg ganz im Gegenteil eine Zunahme der Pigmentierung unter erfolgreicher Leberbehandlung; bei Perniciosa-Kranken, die zu therapeutischen Zwecken mit künstlicher Höhensonne bestrahlt wurden, war es aufgefallen, daß diese eine ungewöhnlich schwache und

verspätete Hautreaktion zeigten; dies wird damit erklärt, daß einmal die Haut der Perniciosa-Kranken schlecht durchblutet ist, die Folge davon geringe Entzündungsbereitschaft; ohne Erythem, das eine echte Entzündung darstellt, nun wiederum keine Pigmentierung; zweitens ist die Haut häufig ödematös und der höhere Wassergehalt im Gewebe soll das ultraviolette Licht zum großen Teil absorbieren.

Unter Campolon-Behandlung besserte sich das rote Blutbild der zwei Beobachtungs-Patienten, die Braunfärbung ging aber nicht entsprechend zurück, sondern verstärkte sich, hauptsächlich an den belichteten Körperstellen. Experimentell wurden kleine Hautfelder mit der Quarzlampe in bestimmten Zeitabständen bestrahlt, wobei die Erythem-Reaktion der Haut proportional ging mit der Lebertherapie. Bei dieser Sensibilisierung der Haut gegen ultraviolettes Licht durch Leberextrakte wäre zu denken an eine Aenderung des Lipoidstoffwechsels im Hautorgan, vielleicht über die Leber (Gebhardt und Klein erwägen eine hormonale Beeinflussung des Leberstoffwechsels), die speziell im Cholesterinkreislauf eine wichtige, aber im einzelnen noch völlig ungeklärte Rolle spielt. Für eine Beteiligung der Lipoide sprechen das häufig beobachtete Absinken des Blutcholesterinspiegels bei Perniciosa und sein deutlicher Anstieg unter Leberbehandung (Gantenberg, Gebhardt, Bartels, Dominici, Muller). Mancke fand Hypocholesterinaemie mit starker Erniedrigung des freien Cholesterins und normaler Esterquote. Nach Gantenberg beruht der Cholesterin-Anstieg, und zwar über die Norm, zum Teil auf der spezifischen Wirkung der Leberpräparate, besonders aber auf gesteigerter Haematopoese; wahrscheinlich sind hier Beziehungen zwischen dem R.E.S. und Lipoidstoffwechsel vorhanden.

Bei einem seiner beiden Perniciosa-Kranken sah Gantenberg eine gleichzeitig bestehende Psoriasis unter Campolongaben erheblich zurückgehen.

Eine, allerdings ganz vage Hypothese der Pigmentierungen bei perniciöser Anaemie wäre noch zu erörtern: Castle und Strauß sehen die Ursache der Perniciosa in einem Fehlen des Intrinsic-Faktors des Magens (Achylie), der bei der Vereinigung mit dem aus der Nahrung zugeführten Extrinsic-Faktors — Vitamin B_c — die antianaemische Substanz entstehen läßt. Nun ist bekannt, daß Mangel an Vitamin B_2 die mit starken Hautpigmentierungen einhergehende Pellagra hervorrufen kann (siehe auch später Pigmentvitamine), andererseits konnte dieser Ergänzungsstoff in rohen Leberextrakten nachgewiesen werden. — Collaco; in den aktiven antianaemischen Leberextrakten fehlt jedenfalls das Vitamin (Collaco). Hoff erklärt als mögliche Ursache der bei schweren chronischen Magen-Darmerkrankungen, so auch bei

der Achylie beobachteten Pigmentierungen die mangelhafte Resorption von Vitamin C. Auf die Bedeutung des Vitamins C für Hautverfärbungen wird später eingegangen.

Ganz andere Beziehungen ergeben sich für die Pigmentierungen bei Blutarmut, wenn man die Nebenniere in den Kreis der Betrachtungen mit einbezieht. Hier wird teilweise von Fällen berichtet, bei denen perniciöse Anaemie und Nebenniereninsuffizienz unter dem Bilde des Morbus Addison vergesellschaftet vorkamen (Pepper, Immermann, K. Ziegler, Bittorf, Masson), teils wird, nach älteren Ansichten, eine Dysfunktion der Nebenniere als Ursache der perniciösen Anaemie angesehen. So sagt Türk, daß bei der Perniciosa das Blutplasma nicht in der Lage sei, die Lipoide unschädlich zu machen, an diesem inneren Lipoidstoffwechsel sei hervorragend die Nebennierenrinde beteiligt. Stephan schloß wegen der Haut- und Schleimhautpigmentierung auf eine ätiologische Mitbeteiligung der Nebennierenrinde. Auch Naegeli, Schaumann, Saltzmann erwägen eine gewisse Unterwertigkeit des chromaffinen Systems, zumal neben der Pigmentation die ähnlichen Magen-Darmstörungen ein weiteres Bindeglied zwischen Morbus Biermer und Addison'scher Krankheit sind. Oswald scheint das Causalitätsverhältnis zwischen Nebenniere und Perniciosa umgekehrt zu liegen, so nämlich, daß die Perniciosa den Boden für die Pigmentierungen abgibt; man könne sich vorstellen, daß das Agens, welches das Blut schädigt, einen deletären Einfluß auf die Nebenniere ausübt; Beziehungen zu Hormondrüsen bestehen jedenfalls, wie das die Anaemien bei Morbus Addison wie Myxödem und die Chlorose beweisen.

Noch einer Anaemieform muß in diesem Zusammenhange Erwähnung getan werden, es ist die konstitutionelle infantile Anaemie — Fanconi; Uehlinger beobachtete dieses außerordentlich seltene, mit Mikrocephalie, Hodenatrophie und brauner Pigmentation der Haut einhergehende Krankheitsbild bei zwei Knaben; die Prognose wird durch die ständige Bereitschaft zu schweren Blutungen sehr verschlechtert. Die bei einem der Knaben vorgenommene Autopsie ergab normale Nebennieren; die Pigmentätiologie wird weiter nicht erörtert.

Bei unserem Patienten ist aus dem Erfolg der antiluetischen Behandlung mit einiger Sicherheit auf eine sekundär-luetische Anaemie zu schließen. Wie steht es aber unter diesen Umständen mit der pathologischen Hautpigmentierung und Achylie?

Der Gedanke an einen Morbus Addison oder wenigstens Addison ähnliches Krankheitsbild auf luetischer Basis liegt nicht allzu fern; der auffallend niedrige Blutdruck, die Mattigkeit und Abmagerung und der unter der Norm liegende Blutzuckerspiegel fügen sich sehr gut in diesen Rahmen ein. Ebenso weisen die Magen-Darmstörungen, wenn auch

sonst mehr in Form von Gastritiden und Diarrhoen, in diese Richtung. Allerdings fehlen in unserem Fall die charakteristischen Schleimhautpigmentierungen und ist die Dunkelfärbung Addison-Kranker meist zusammenhängender und weniger fleckig. In der Aetiologie des Morbus Addison rangiert die Lues weit hinter der Tuberkulose, der Atrophie und der Nebennierenblutung; jedenfalls sind die Angaben darüber in der Literatur sehr spärlich; Zerkowitz berichtet über einen Addison luetischen Ursprungs bei einer 36jährigen Frau, deren gesamte Hautoberfläche gleichmäßig dunkel pigmentiert war und auf der Mundschleimhaut etliche linsengroße Flecken aufwies; die Lues wurde spezifisch, der Addison symptomatisch behandelt, wobei die Pigmentierungen annähernd die gleichen blieben. Simonds, Fahr und Reiche schenken der Lues für die Entstehung des Morbus Addison stärkere Beachtung. Zadek schließt bei einem Fall von Perniciosa, flächenhafter Braunfärbung und positiver Wa.R. auf eine luische Nebennierenaffektion.

Die Anämie in unserem Fall als Symptom des Addison anzusprechen, ist kaum angängig, da so hochgradige Formen beim Addison nie beobachtet werden und die anderen Zeichen wie Abmagerung, Pigmentierung, niedriger Blutdruck im Vergleich zur Anaemie bedeutend schlechter auf die antiluetische Behandlung reagierten.

Bevor ich auf die Melanodermie bei Morbus Addison eingehe, seien die wichtigsten Theorien über die physiologische Pigmentierung vorausgeschickt: Ich spreche von Theorien, weil man weder über die Zusammensetzung des Pigments, noch über seine Herkunft, noch über den Pigmentierungsvorgang bis zum heutigen Tag etwas Genaues weiß. Eine gute Einteilung der uns hier beschäftigenden endogenen Pigmente der Haut gibt Thannhauser:

1. die sich ableiten aus dem Eiweißstoffwechsel (Melanin),
2. die sich ableiten vom Blutfarbstoff (Haemachromatose),
3. die sich ableiten von cyclischen CH (Lipochrom, Carotin).

Auf die beiden letzteren komme ich bei Gelegenheit noch kurz zu sprechen.

Das schwarzbraune Pigment, das der Haut und den Haaren von Mensch und Säugetier den individuell und nach Rassen verschiedenen Farbton verleiht, ist das Melanin, ein hochmolecularer organischer Farbstoff, der bislang weder kristallinisch noch rein dargestellt werden konnte. Seine Herkunft aus dem intermediären Eiweißstoffwechsel dürfte heute feststehen. Unter Einwirkung von Licht und Wärme entstehen aus vielen Chinonen Melanin ähnliche Produkte (Stolzenberg, Bergius), nach Fürth und Lieben ist das Melanin ein Abkömmling des Tryptophans. Einen bedeutenden Fortschritt machte die Pig-

mentforschung, als Bruno Bloch mit Dioxyphenylalanin — Dopa — in der Haut ein intracelluläres Ferment, die Dopa-Oxydase nachwies; dies Ferment oxydiert das Dioxyphenylalanin zu Melanin; Dopa, ein Brenzcatechin-Derivat, entsteht beim Abbau des Tyrosins und ist nach Bloch die Muttersubstanz des Adrenalins und des Melanins. Thannhauser erklärt den Vorgang so, daß in der Pigmentzelle Tyrosin mit Hilfe der Brenzcatechinase zu Brenzcatechin-Essigsäure abgebaut wird; diese hält er für die Vorstufe des Melanins. Lichtwitz nimmt für den Pigmentierungsvorgang zwei Oxydationsfermente, die Tyrosin-Oxydase und die Polyphenoloxydase an. Nach Stefl bildet sich Adrenalin in der Rindensubstanz der Nebennieren aus ihrem Oxydationsprodukt; der gemeinsame Stoff für Pigment und Adrenalin soll oxydiertes Adrenalin sein. Eine ganz neuartige Melanin-Genese aus Sulfhydril und Protaminen gibt Ropshaw an: im Cytoplasma sind enthalten die Sulfhydrilsysteme (Gluthation, Cystein, Cystin), im Kern die Protamine. Der Vorgang soll nun folgender sein: durch Licht wird die intracelluläre Nuclease aktiviert, woraufhin ein Abbau des Kerneiweißes in Protamin und Thymonucleinsäure stattfindet; durch Osmose wandern die Protamine ins Cytoplasma und reagieren hier (in der Weise des von Ropshaw angestellten Versuches) mit dem Sulfhydrilsystem (Gluthation), in starker Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration.

Bezüglich des Pigmentierungsvorganges in der Haut stehen sich die humorale Theorie Blochs, wonach den Epidermiszellen die Melaninvorstufen mit dem Blut zugetragen werden, und die zelluläre Theorie (Rößle, v. Szily, Thannhauser, Meirowsky) gegenüber, nach der der ganze Pigmentierungsprozeß einschließlich der Produktion der Melaninvorstufen in der Zelle selbst unter Einbeziehung des Kerns erfolgt. Auch der Ansicht Blochs, daß nur die Melanoblasten der Epidermis Pigment entwickelten, während die im Corium gelegenen Melanophoren den Farbstoff aus der Epidermis erhielten und speicherten, ist heftig widersprochen worden.

Normalerweise kommt es zu einer Pigmentanreicherung in der Haut ausschließlich unter Licht- ,Wärme- und mechanischem Reiz; dem entspricht die Funktion des Pigments als Licht- und Wärmeschutz.

Welchen Einflüssen untersteht nun aber die Ueberpigmentierung, d. h. die pathologische Dunkelfärbung der Haut? Hier kommen in Frage das vegetative Nervensystem, die innere Sekretion und neuerdings die Pigmentvitamine. Nach Bauer kann eine Melanodermie lediglich durch eine Schädigung des Sympathicus zustande kommen. Beweise dafür sind Dunkelfärbung der Haut bei Kompression praeaortaler Ganglien durch Tumoren (Bramwell, Bauer) und Bauchaorten-Aneurysma — Jürgens. Pende sieht den Sympathicus als

Pigmenthemmer, den Parasympathicus als Pigmentbildungsnerv an. Andererseits riefen differenteste Kriegsverletzungen des Sympathicus keine Mehrpigmentierung hervor.

Bei den den Pigmentstoffwechsel regulierenden Hormondrüsen hat die Nebenniere von jeher eine bedeutende Rolle gespielt, in letzter Zeit ist ihr darin die Hypophyse an die Seite getreten. Beim Kaninchen trat nach Zerquetschung der Nebenniere Pigmentierung auf (Nothnagel, Tizzoni). Das durch Nebennierenaffektion hervorgerufene Bild des Morbus Addison ist ja gerade durch Bronzehaut so eindrucksvoll. Heudorfer erklärt die Addison-Pigmentierung mit Ausfall des chromaffinen Systems – Gefäßhypotonie — kompensatorisch gesteigerte Hauttätigkeit – Pigmentbildung. Nach Bloch ist das Dopa sowohl eine Vorstufe des Melanins wie des Adrenalins. Versagt die Umwandlung des Dopa zu Adrenalin im chromaffinen System, dann finden sich Pigmentvorstufen im Ueberschuß in der Haut. Die Addison-Pigmentierung wird durch eine verstärkte Tätigkeit der Brenzcatechinase innerhalb der Haut hervorgerufen (Thannhauser) infolge Fehlens der sympathischen Regulation.

Während alle diese Anschauungen die Addison Verfärbung mit dem Ausfall des chromaffinen Systems, also des Nebennierenmarks, erklären, ist in jüngster Zeit der Anteil der Rinde als ursächliches Moment hervorgehoben worden. Nebennierenlose Tiere konnten mit Adrenalin nicht am Leben gehalten werden, wohl aber durch Verabreichung von Nebennierenrindenextrakten. Weiterhin scheinen auch die Behandlungserfolge mit Rindensubstanz beim Menschen dieser Auffassung Recht zu geben. So behandelten Schill, Strümpell und Fr. Schilling Addison-Kranke mit rohen Nebennieren (Adrenalin kann nicht der maßgebliche Faktor sein, da es per os gegeben unwirksam ist), Swingle und Ptiffner mit Cortin, Szüle mit Cortigen. Eine Wiener Firma brachte das Sucort heraus, Promonta im letzten Jahr das Cortidyn. Unter dieser Therapie ließ die Ermüdbarkeit nach, Kraft und Arbeitslust kehrten wieder, Gewichtszunahme; die Hypotension änderte sich meist nur wenig, ebenso war die Abnahme der Pigmentierungen nicht konstant.

Auf dem Anteil der Rinde am Zustandekommen der Addison-Verfärbung basiert auch die von Morawitz 1934 aufgestellte Theorie der Pigmentvitamine. Er nimmt an, daß Vorgänge, die den Avitaminosen nahe stehen, zur Bildung und Ablagerung pathologischer Pigmente Beziehung haben. Bei Addisonkranken beobachtete er nach Verabreichung von Nebennierenrindenpulver per os starkes Abblassen der Pigmentierungen ohne Beeinflussung der anderen Symptome (die anderen wirksamen Bestandteile sollen durch Verdauungsfermente zerstört werden). Analog

dazu beeinflußte ätherisch ausgezogenes Cortin (Vernichtung des Vitamins?) die Pigmentierungen so gut wie gar nicht. Vielleicht hat also die wirksame Substanz der Nebennierenrinde nicht Hormon-, sondern Vitamincharakter. Für diese Hypothese spricht einerseits die Entdeckung der mit dem Vitamin C identischen Ascorbinsäure in der Nebennierenrinde durch Szent-Gyorgi, andererseits die Beobachtung, daß sich Addison-Verfärbung unter Rindenextrakt + (stark ascorbinhaltigem) Citronensaft — v. Teubern, Szüle, Charpentier —, unter Cebion allein (Hoff) deutlich aufhellte; weiter, daß Pigmentierung bei achlorhydrischer Anaemie auf große Dosen Vitamin C hin abblaßte (Schröder).

Nach Morawitz hat das Ascorbin oxydationshemmende Eigenschaften; fällt es (bei Nebenniereninsuffizienz) aus, dann bildet sich durch gesteigerte Tätigkeit der Oxydationsfermente vermehrt Melanin in der Haut. Schröder sieht den Zusammenhang über das Adrenalin; Vitamin C-Mangel setze den Adrenalingehalt der Nebennieren deutlich herab, derart, daß die reduktionsfähige Ascorbinsäure das leicht oxydable Adrenalin stabilisiert. Auch konnte er zeigen, daß in Gewebsschnitten die Ascorbinsäure den Ablauf der Dopa-Reaktion hemmt. Die umgekehrte Forderung, nämlich Pigmentierung beim Skorbut, konnte Hoff durch Beobachtung zweier Fälle erfüllen.

Norpoth berichtet über ein gleichzeitiges Vorkommen von Skorbut und Addison-Symptomen. Drigalski allerdings bestreitet einen Zusammenhang zwischen Vitamin C und Pigmentierung.

Die Pigmentvitamine würden sich uns schon länger bekannten Wechselbeziehungen zwischen Hautorgan und Vitaminen (Bommer) einreihen: bei reichlichem Genuß bestimmter Gemüse gelblich-rötliche Verfärbung der Haut, Carotinaemie, durch dem Provitamin A nahestehende Carotinoide, besonders bei Diabetes mellitus und Vegetariern beobachtet. Avitaminose B_2 erzeugt die mit starken Pigmentierungen einhergehende Pellagra. Ergosterin ist als Provitamin D in der Haut vorhanden.

Während so im allgemeinen Vitamin**mangel** zur Pigmentierung führen soll, berichtete Feer über Hautpigmentierungen bei Vigantol behandelten Säuglingen, ganz ähnliches sahen Bernheim-Karrer in einem länger durchgeführten Zwillingsversuch (Vigantol-Zwilling, Kontroll-Zwilling). Peck konnte bei Kaninchen, die teils im zerstreuten Licht, teils im Dunkeln gehalten wurden, durch Ergosterin-Vitamin keine Pigmentierung erzielen, demnach besitze bestrahltes Ergosterin nicht die Eigenschaft, ultraviolettes Licht bei der Pigmentation zu ersetzen.

Ausfall von Nebennierenrinde und Versiegen der Adrenalinproduktion als Ursache der Pigmentierung liegen den Forschungsergebnissen von Steffl und Abelous zu Grunde, die die Nebennierenrinde als Bildungsort des Adrenalins ansprechen. Abelous stellte dies in vitro mit Pferdenebennieren fest, Steffl gelang es, aus den Oxydationsprodukten des Adrenalins durch Kochen mit einer Emulsion von Nebennierenrindenlipoiden Adrenalin zu gewinnen. Die Oxydationsprodukte des Adrenalins stellten dann wiederum die Muttersubstanz des Melanins dar.

Nach Campanacci und Binet hat die Nebenniere, insbesondere die Rinde, Einfluß auf den Sulfhydrilgehalt des Blutes und der Organe. Danach steigt bei der Addison'schen Krankheit der Blutschwefel, setzt beidseitige Nebennierenexstirpation den Gluthationgehalt aller Organe (außer der Leber) herab. Injektion von Rindenhormon läßt den Schwefelgehalt in den Organen ansteigen (Campanacci); allerdings lassen sich diese Angaben nicht ohne weiteres mit der Ropschaw'schen Theorie und dem von Zeynek vermuteten Zusammenhang zwischen Schwefelgehalt der Haut und ihrer Lichtempfindlichkeit vereinbaren. Nach Binet wird bei Durchströmen der Nebenniere mit Cystin und Gluthaminsäure Gluthation gebildet, im wesentlichen in der Rinde gespeichert und ans Blut abgegeben.

Was nun die Form der Anaemie bei unserem Patienten angeht, so wäre sie einerseits mit den Pigmentierungen und der Achylie noch am ehesten dem von Schröder beschriebenen Krankheitsbild des Addisonismus zuzurechnen (therapeutische Versuche mit größeren Dosen Vitamin C wurden in unserem Fall nicht vorgenommen), andererseits ist die wenigstens vorwiegend luetische Aetiologie aus dem Erfolg der spezifischen Behandlung nicht zu bestreiten.

Noch zwei differential-diagnostisch entfernter liegende Krankheitsbilder wären hier zu nennen: die Haemochromatose und der Morbus Gaucher. Gegen erstere, bei der an Pigmenten Haemosiderin, Haemofuscin und Melanin beteiligt sind, spricht bei unserem Patienten die nicht vergrößerte Leber und der zuckerfreie Harn (allerdings kann die Glykosurie bei Haemochromatose auch fehlen, wobei dann der erhöhte Cholesterinspiegel gegenüber normalen Verhältnissen bei Morbus Addison ausschlaggebend sein kann — Schnitter).

Gegen Morbus Gaucher, eine mit gelbbraunen Pigmentierungen einhergehende, durch Lipoidstapelung hervorgerufene Splenomegalie spricht der normale Milzpalpationsbefund.

Zum Schluß wäre noch auf die Bedeutung der Hypophyse für den Pigmentstoffwechsel einzugehen, der in letzter Zeit immer mehr Beachtung geschenkt wird. Auch in unserem Fall wurde, wie schon eingangs gesagt, eine Affektion des Hirnanhangs vermutet. Analog dazu

berichtet K a l k von einer hypophysären Kachexie, die auf Vorderlappenpräparate nicht reagierte, wohingegen mit Pancortex, einem Nebennierenrindenpräparat, weitgehende Besserung erzielt wurde; Pigmentierungen werden dabei nicht erwähnt.

Experimentell konnten interessante Beziehungen zwischen Hypophysenhormonen und Dunkelfärbung der Haut aufgedeckt werden. Die in dieser Richtung bei Tieren, speziell Kaltblütern angestellten Versuche, ergaben durchweg, daß das sog. Pigmenthormon im Zwischenlappen der Hypophyse gebildet wird. So isolierten Z o n d e k und K r o h n aus dem Hypophysenzwischenlappen der Elritze, einer Karpfenart, einen Stoff, den sie Intermedin nannten. Mit Intermedin konnten sie bei diesem Fisch eine Rotfärbung herbeiführen, die physiologisch nur in der Laichzeit auftritt, vom Licht also ganz unabhängig ist. D i e t e l ermittelte aus der Hypophyse beim Frosch ein die Pigmentzellen ausdehnendes Hormon. J o r e s bediente sich zum Nachweis des Pigmenthormons der isolierten Froschhaut. Nach E h r h a r d t wirkt allerdings **Hinter**lappeninkret auf die Melanophoren der Amphibienhaut expandierend.

Rückschlüsse auf den Warmblüterorganismus sind gewagt, zumal beim Menschen der Mittellappen nur rudimentär angelegt ist. Nach J o r e s und G l o g n e r ist beim Menschen das Melanophorenhormon hauptsächlich im Vorderlappen enthalten und wird hier von den basophilen Zellen gebildet. Im Gegensatz zu Zondek und Krohn gelang es Jores, auch im Blut das Hormon nachzuweisen. Beziehungen zwischen Hypophyse und Pigmentierungsvorgängen beim Menschen stützen sich auf mehr oder weniger vage Beobachtungen: so bezieht B i e d e l die Retinitis pigmentosa auf eine Entwicklungshemmung des Zwischenhirns. Nach Jores beschleunigte das Melanophorenhormon, einem normalsichtigen Menschen ins Auge geträufelt, die Adaptation (über Bildung des Sehpurpurs) um 20 Minuten. Der braune Stirnring, pathognomisch bisweilen für striäre Erkrankungen, soll auch bei Hypophysen — Cerebello — Pontinen - Tumoren beobachtet worden sein (A n d e r s o n und W e r n o e).

Bekanntlich steht die Hypophyse in enger Korrelation zur Nebenniere; nach S c h e n k zeigten mit Hypophysenvorderlappenhormon behandelte Meerschweinchen Vergrößerungen der Nebenniere, besonders der Rinde. Bei Anencephalus mit Defekt der Hypophyse wurde Fehlen der Nebennierenrinde, bei Dystrophia adiposogenitalis Verkleinerung, bei Akromegalie Vergrößerungen der Nebennierenrinde beobachtet — M o e h l i g. Auch der von K a l k angegebene Fall weist in diese Richtung. Es liegt somit nahe, anzunehmen, daß die Hypophyse an der Regulation des Pigmentstoffwechsels auch über die Nebenniere beteiligt

ist, wenngleich Jores durch Impfung infantiler weißer Mäuse mit verschieden behandeltem Hinterlappenextrakt zeigt, daß sehr wohl ein Unterschied zwischen corticotropem und Pigmenthormon zu machen ist.

Zusammenfassung.

Es wird über eine hochgradige, ursächlich nicht völlig geklärte, therapeutisch schwer beeinflußbare Anaemie berichtet bei einem 63-jährigen Mann, der neben erheblicher Abmagerung eigenartige Pigmentierungen an dem Licht, wie insbesondere mechanischem Druck ausgesetzten Hautpartien aufwies.

Im Anschluß daran werden die möglichen Beziehungen zwischen Blutarmut und Dunkelfärbung der Haut erörtert. Aus der neueren Literatur werden Forschungen und Ergebnisse zur Pigmentgenese und ihre Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem, von der inneren Sekretion, insonderheit Nebenniere und Hypophyse, und von den Vitaminen gebracht.

Bei unserem Patienten stellte sich im weiteren Krankheitsverlauf eine tertiäre Lues heraus; die daraufhin eingeleitete antiluetische Behandlung besserte das rote Blutbild wie auch den Allgemeinzustand des Patienten ganz wesentlich; doch blieben die Pigmentierungen dabei unbeeinflußt. Verfasser ist der Ansicht, daß das durch Anaemie (ohne Perniciosacharakter), Achylie, Abmagerung und Hautpigmentierung gekennzeichnete Krankheitsbild dem von H. Schröder in der Literatur beschriebenen Addisonismus nahesteht.

Eine Behandlung mit Nebennierenrindenextrakt oder Vitamin C-Gaben, aus deren Erfolg evtl. Rückschlüsse auf die Natur der Pigmentationen hätten gezogen werden können, wurde derzeit nicht vorgenommen.

Herrn Professor Dr. Gantenberg danke ich für die mir zu dieser Arbeit gegebenen Anregungen.

Literatur.

Abelous u. Argaud: C. r. Acad. Sci. Paris 1915, S. 338. R.

Anderson u. Wernoe: Ugeshr. Laeg. 1930 II, S. 817. R.

Bartels u. Jordans: Zbl. inn. Med. 51, S. 755.

Bernheim-Karrer: Ztschr. Kinderheilk. 1928/29, S. 24.

Binet: Ann. de Physiol. 9, S. 803. R.

Bommer: Dtsch. med. Wo. 1934, S. 570.

v. d. Borne: Ztschr. klin. Med. 125 (1933), S. 249.

Bürger: In Schittenhelm, Krankheiten d. Blutes, 1925, Bd. 1, S. 73.

Campanacci: Giorn. Clin. med. 14, S. 877. R.

Charpentier: Lancet 1933 II, S. 921. R.

Collazo: Klin. Wo. 1934, S. 736.

Diehl: Dtsch. Arch. klin. Med. 175, S. 177.

Diehl u. Kühnau: Dtsch. Arch. klin. Med. 1934, S. 149.

Dietel: Klin. Wo. 1933, S. 1358.

Dominici u. Pecorella: Giorn. Acad. Med. Torina 94, S. 123. R.

Drigalski: Klin. Wo. 1934, S. 1354.

Ehrhardt: Arch. Gynaekologie 1932, S. 265.

Erhard: Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bethe-Bergmann 1929, Bd. XIII. S. 196, 248/51.

Gantenberg: Dtsch. med. Wo. 1931 II, S. 1574.

Gantenberg: Dtsch. Arch. klin. Med. 1934, S. 343.

Gebhardt u. Klein: Klin. Wo. 1933, S. 494.

Grüneberg u. Schade: Klin. Wo. 1934, S. 1353.

Handbuch der allg. Haematologie, Bd. II, Bingold, Müller P., Schumm und Hegler.

Heilmeyer: Dtsch. Arch. klin. Med. 173, S. 138.

Hoff: Dtsch. med. Wo. 1936, S. 129.

Jores: Ztschr. exper. Med. 87, S. 266.

Jores: Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med. 166/68.

Jores: Klin. Wo. 1935, S. 132.

Jores u. Glogner: Ztschr. exper. Med. 91, S. 91.

Kalk: Dtsch. med. Wo. 1934, S. 893.

Kaufmann: Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1933 IV_2, S. 1022 ff.

Kaznelson: Klin. Wo. 1929, S. 1071.

Lichtwitz: Klin. Chemie 1930, S. 140/42.

Mancke: Arch. klin. Med. 170, S. 363.

Mayr, J. K.: Erscheinungen auf der Haut bei inneren Krankheiten, 1931, S. 18.

Meirowsky: Hdb. d. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1933, Bd. IV_2, S. 590, 594 ff.

Moehlig: Arch. int. Med. 44, S. 339.

Montgomery: Arch. of. Dermatol. 21, S. 970. R.

Morawitz: Klin. Wo. 1934, S. 324.

Muller: Amer. J. Med. Sci. 179, S. 316. R.

Naegeli: Blutkrankheiten 1931, S. 329, 367.

Negri: Fisiol. e Med. 4, S. 797. R.

Norpoth: Dtsch. Arch. klin. Med. 177, S. 499.

Oswald: Klin. Wo. 1934, S. 681.

Peck: Arch. Dermatolog. 161, S. 207.

Ropshaw: Amer. J. Physiol. 103, S. 535. R.

Schaumann u. Saltzmann: In Schittenhelm, Krankheiten des Blutes 1925 II, S. 159, 160.

Schenk: Arch. Gynaekologie 1934, S. 36.

Schill: Med. Klin. 1931, S. 1390.

Schnitter: Mü. med. Wo. 1931, S. 437.

Schroeder, H.: Med. Klin. 1934, S. 704.

Schroeder, H.: Klin. Wo. 1934 I, S. 553.

Stefl: Cas. lek cesk 1931 II, S. 1121. R.

Stefl: Spisy lek, Fak. Masaryk, Univ. Brno 11, S. 167. R.

Stockinger: Med. Klin. 1932, S. 1698.

Szüle: Dtsch. Med. Wo. 1933, S. 651.

Thannhauser: Stoffwechsel u. Stoffwechselkrankheiten 1929, S. 549, 550, 552, 553.

Vannucci: Giorn. Clin. Med. 14, S. 120. R.

Varela: C. r. Soc. Biol. Paris 106, S. 835. R.

Villar Salinas: An. Med. int. 1, S. 69. R.

Zerkowitz: Klin. Wo. 1929 II, S. 1410.

Zeynek: Karlsbader ärztl. Vorträge 13, S. 341. R.

Zondek u. Krohn: Klin. Wo. 1932, S. 405.

Lebenslauf.

Ich wurde am 30. August 1907 als Sohn des Landgerichtsdirektors Franz L a a r m a n n und seiner Frau Maria, geb. Winkelmann, in Essen geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums am Burgplatz in Essen legte ich ebendort 1929 die Reifeprüfung ab und studierte in Heidelberg, Kiel, München und Münster Medizin. 1935 bestand ich in Münster das medizinische Staatsexamen und promovierte im folgenden Jahr ebenfalls dort zum Dr. med.

Wilhelm Laarmann.